

PATIAL TRANSLATION of JP-B-53-22138

Title of the Invention: METHOD FOR REGULATING ELUTION RATE
OF POORLY-SOLUBLE AGENT

Patent Appln. No. 49-104898

Filing Date: September 13, 1974

Laid-Open Date: July 6, 1978

Inventors: Nakai et al.

Applicant: Yoshinobu Nakai

CLAIM

1. A method for regulating an elution rate of a poorly-soluble agent, characterized by adding the poorly-soluble agent to β -1,4 glucan and co-pulverizing them.

[Page 5, left column, lines 18 to 33]

Example 3

Seventeen five parts of β -1,4 glucan and 25 parts of theophylline was co-pulverized in a large ball mill (inner volume 7L). A sample in the ball mill was 500g. The sample was taken out from the mill after 12 hours when a crystalline peak disappeared in an X-ray diffraction pattern. One hundred grams of DMV 80-mesh lactose, 25g of corn starch and 5g of magnesium stearate were added to the sample and subjected to homogenous mixing and compacted by a rotary tableting machine. RTS-9 type (manufactured by Kikusui Seisakusyo) was used as tableting machine and the compacting was conducted by a compact pressure of 500kg/cm² and a disc rotary speed of 20 rpm. 8mm ϕ Standard Conecave was used as a mortar and pestle. The weight of tablet was regulated to 200mg using an 8mm ϕ Standard Conecave. The hardness of the thus obtained tablet was 7.0kg, the disintegration time in water was 8 minutes and the weight variation was 3%. The tablet passed the criteria of the official standard of Pharmacopoeia.

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公告

特許公報

昭53-22138

⑤ Int.Cl.²

識別記号 ⑤日本分類

庁内整理番号 ④公告 昭和53年(1978) 7 月 6 日

A 61 K 9/00

30 C 4

7057-44

発明の数 1

(全 6 頁)

1

2

⑤④難溶性薬品の溶出速度調節法

②①特 願 昭 49-104898

②②出 願 昭 49(1974)9月13日

特許報第30条第1項適用 昭和49年4月5

6日仙台市民会館市民ホールで開催された社団法人日本薬学会第94回大会において発表

公 開 昭 51-32718

③昭 51(1976)3月19日

⑦⑦発 明 者 仲井由宣

東京都豊島区駒込2の5の2

同 中島新一郎

習志野市津田沼1の511の5

同 杉山清

千葉市天台町209の3田久保荘

⑦①出 願 人 仲井由宣

東京都豊島区駒込2の5の2

⑦④代 理 人 弁理士 清水猛

⑤⑦特許請求の範囲

1 β -1, 4グルカンに難溶性薬品を添加して、共粉碎することを特徴とする難溶性薬品の溶出速度調節法。

発明の詳細な説明

この発明は、 β -1, 4グルカンを用いた。難溶性薬品の溶出度を改善向上させる製剤方法にかかる。さらに詳しくは、 β -1, 4グルカンと諸難溶性薬品を混合粉碎することからなる、散剤、顆粒剤、錠剤、およびカプセル剤等の内服用固形製剤の溶出速度を改善させる製剤方法に関するものである。

医薬品が生体に投与され、薬効を発現するに至る時間の調節は、医薬品の薬理作用の調節中最も重要なものであり、一般に作用発現するまでの時間の長短によつて、速効性薬品と遅効性薬品とがある。医薬品の作用発現時間を短めて、薬効を速かに発揮させる目的としては、抗生物質のように

血中有効濃度を速かに上昇させて、一種の衝撃療法を行なう場合とか、鎮痛剤のように、早くその作用効果を期待する場合に多いが、現在のところ速効性は注射剤に求められ、固形製剤では未だ不十分な段階である。

従来、難溶性薬品を、注射によらず速効性にするには易溶性の水溶性塩の形に変換したり、粉碎等により粒子径を小さくしたりしているが、まだ充分とは言えず、しかもこれらの方法には、以下述べるような欠陥や問題点があった。

すなわち、難溶性であるがゆえに、消化器管中の溶解速度が遅い主薬を、水に溶解し易い水溶性塩の形に変換する場合、薬効の変化を伴うことが多く、また、すべての難溶性薬品を、副作用の少ない薬効の高い水溶性塩、あるいは他の誘導体の形に変え得るものではなく、従つて、他の方策を採らざるを得ないのが現状である。

薬品粒子の粒径を物理的に小さくすれば、確かに溶解速度が改善され、吸収速度も向上するといわれているが、それでもなおかつ不十分な場合が多く、さらに、製剤工学的に見ても思わしくない点が多い。すなわち、薬品単独系の粉粒体に機械力を加えて微粉化する場合には、粉碎効率は一般に悪く長い粉碎時間を要し、さらに粉碎中に発熱して薬品の種類によつては変質をきたす場合がある。

しかるに、この発明によれば、製剤工学上永年の夢であつた、難溶性薬品の溶解速度を著しく高めた速効性製剤を可能にすることができた。

すなわち、発明の糸口となつた実験事実を略記すると以下の通りである。

あらかじめ、振動ミルで粉碎しておいた β -1, 4グルカンと、難溶性薬品であるフェナセチンとを混合し、再度振動ミル中で共粉碎処理を行なつた。 β -1, 4グルカンとフェナセチンとの混合割合は5~50重量%の範囲で変化させ、粉碎試料につき水を溶媒として溶出試験を行なつた。

3

一方、対照品として、フェナセチン単独で粉碎したものを、あらかじめ粉碎しておいた $\beta-1, 4$ グルカンと単純混合したものについても溶出試験を行なつたところ、フェナセチン単独で粉碎したものの溶出は10分間で20%、60分間で50%しか溶出しないのに比して、フェナセチンと $\beta-1, 4$ グルカン混合粉碎物試料の場合は10分間で10%、60分間で70%の溶出が見られた。フェナセチンの含有量が25%を越すと、含有量増加に伴つて若干溶出速度が低下する傾向が見られる。

さらに以下の実験事実を確かめた。

難溶性薬品フェナセチンと、 $\beta-1, 4$ グルカンの混合共粉碎の方法については、共粉碎の $\beta-1, 4$ グルカンにフェナセチンを添加して共粉碎しても、あるいは、一定時間 $\beta-1, 4$ グルカンを粉碎し、そのX線回析図が、 $\beta-1, 4$ グルカン特有のピークを示さない程度にまで粉碎された粉碎物に添加して共粉碎しても、何ら溶出速度促進効果に変化はなかつた。共粉碎の時間で、これ

4

☆によるX線回折測定を行なつて、結晶性物質に特有な、回折ピークが存在を認めなくなる程度迄数時間程度行なえばよく、それより過度に行なうことはエネルギー効率的にも損であり、主薬の変質をきたす恐れがある。また完全に非晶質化する以前一すなわち、X線回折ピークがまた認められる状態——で共粉碎を中止すると、本発明で得られる溶出促進効果は、その粉碎時間を短めた分だけ減少した。

一方、用いる粉碎機器に関しては、機械的に圧壊、磨砕して微粒子化する機能を有するもの、例えば、回転型ボールミル、振動ボールミル、シェーカーミル、ハンマーミル等、その選択は自由であることが判明した。

$\beta-1, 4$ グルカンと、フェナセチンの混合比率の変化に伴う溶出速度の変化については、次のようであつた。

$\beta-1, 4$ グルカン100部に対しフェナセチンの混合粉碎時の添加量を、夫々5, 10, 25, 100, 500, 1000部に調整して、粉碎処理に対したところ表1の結果を得た。

表1 各種混合割合による溶出速度の変化

溶出 時間 (分)	(βG)100部 (ph) 5		(βG)100部 (ph) 10		(βG)100部 (ph) 25		(βG)100部 (ph)100		(βG)100部 (ph)500		(βG)100部 (ph)1000	
	混 合 粉 碎	単 純 混 合	混 合 粉 碎	単 純 混 合	混 合 粉 碎	単 純 混 合	混 合 粉 碎	単 純 混 合	混 合 粉 碎	単 純 混 合	混 合 粉 碎	単 純 混 合
10	42%	20%	41%	20%	40%	20%	38%	20%	55%	20%	34%	20%
60	72	50	71	50	70	50	65	50	65	50	62	50

(注1) 溶出媒体：水

(注2) (βG)= $\beta-1, 4$ グルカンの略

(ph)=フェナセチンの略

フェナセチンの含量が5~25重量%までは溶出速度には殆んど差がなく、明らかに、フェナセチン単独粉碎系に比して高い溶出速度を示したが、25%を越すと、 β -1,4グルカンとの共粉碎効果が減少していく傾向が観察された。この結果から明らかな通り、 β -1,4グルカンとの共粉碎対象物がフェナセチンの場合、 β -1,4グルカンに対するフェナセチン添加量が少ない方が、対照系である単純混合系に比してより高い溶出速度を示しはするものの、 β -1,4グルカン対フェナセチンの比率が1:0.05~1:10もの広範囲において共粉碎品の方が速かな溶出を示している。このことからこの共粉碎の影響はフェナセチンの添加量が少ない方がより速かな溶出をもたらし、フェナセチン添加量の多くなる側では、溶出速度は若干低下していく傾向があるが、対照系である単純混合系に比べ、溶出速度は大である。従つて、実質上、 β -1,4グルカンとの共粉碎により溶出速度を促進する場合、共粉碎される薬品と β -1,4グルカンとの混合比には限定すべき範囲は存在しない。要は溶出速度の促進効果をどの程度にするかによつて混合比を適宜選択し得る。

β -1,4グルカンとの共粉碎により溶出速度が高められる理由は、以下の通りと推察される。すなわち、通常の結晶性薬品の場合、粉碎力にあうと粉碎初期に粒子の微細化が起こるが、それ以上粉碎力を加えても、分子間力による凝集力と、外的な機械的粉碎力による叩解力とが均衡して、いわゆるメカノケミカル平衡状態となり、微粉化が進行しにくくなる。しかるに、 β -1,4グルカンとの共粉碎を行なうと、微細化された薬品粉粒体間に β -1,4グルカンが介在するため薬品粉粒体間の凝集力が遮断され、従つてメカノケミカル平衡状態が発現せずに、混合系は微粉化、非結晶化が促進されるため、溶出が促進されるものと考えられる。

β -1,4グルカンと薬品の共粉碎物試料を二種以上混合して溶出試験に対しても、本発明の効果は全く変わりなく達成される。例えば、フェナセチン含量10%で β -1,4グルカンと共粉碎したものと、カフェイン含量5%で β -1,4グルカンと共粉碎したものを重量比で50:50に混合し、その溶出速度を測定したところ、夫々の

成分について、10分間で41%、50%、60分間で71%、80%の溶出が見られた。これら β -1,4グルカンとフェナセチン、およびカフェインを夫々別個に混合粉碎した試料についての溶出速度測定結果-フェナセチン系は、10分後で41%、60分後で71%、カフェイン系は、10分後で50%、60分後で80%-と全く一致した。これらの事実は、もう一種の薬品として、アミノピリンを選び、 β -1,4グルカンと共粉碎して、前2者に添加混合した場合でも、単独系と全く同様な結果を得た。この事実は、主薬の種類を多く必要とする製剤用途への道を開くものである。

一方、粉碎を継続的行なうと、その機械的摩擦力等により、粉碎物の温度が上昇し、時には約60~70℃位にも達する。従つて主薬が70℃以下の融点を有している時には、共粉碎効果は発現しない場合があるが、この場合、粉碎操作を冷却して行なえば、目的を達成できる。薬品単独系での粉碎に比して、 β -1,4グルカンとの共粉碎は、発熱の程度が小さい点薬品の変質防止等の点で有利である。

以上の本発明の効果は、他の種々の難溶性薬品についても見られた。以下、 β -1,4グルカンと共粉碎することにより、それ単独で粉碎し微粒子化したものよりも速かな溶出を示した薬物を掲げると、カフェイン、カンフル、キニーネ、グルコン酸カルシウム、ジメチルカプロール、スルファミン、テオフィリン、テオブロミン、リボフラビン、メフェネシン、フェノバルビタール、アミノピリン、チオアセタゾン、クエルセチン、ルチン、サリチル酸、テオフィリンナトリウム塩、ピラピタール、塩酸キニーネ、イルガピリン、ジキトキシン、グリセオフルビン等の下熱鎮痛薬、神経系医薬、鎮静催眠薬、筋弛緩剤、血圧降下剤、抗ヒスタミン剤等に有効であり、アセチルスピライシン、アンピシリン、エリスロマイシン、キサタマイシン、クロラムフェニコール、トリアセチルオレアンドマイシン、ナイスタチン、硫酸コリスチンおよびこれら抗生物質の各難溶性塩類にも有効であつた。また、メチルテストステロン、メチルアンドロステロンジオール、プロゲステロン、エストラジオールベンゾエイト、エチニレストラジオール、デオキシコルチコステロン・ア

7

セテイト、コーチゾンアセテイト、ハイドロコーチゾン、ハイドロコーチゾンアセテイト、プレドニゾン等のステロイドホルモン系医薬、ジェンストロール、ヘキサストロール、ジエチルステルベステロール、ジエチルステルベステロールジブ

ロヒオネイト、クロロトリアニセン等の非ステロイド系卵黄ホルモン系医薬の溶解速度を促進させるのにも有効であつた。

上述した $\beta-1$ 、4グルカンと薬品共粉砕物は、必要に応じて適当な割合で賦型剤、増流動性剤、崩壊剤、結合剤、あるいは他の薬品類を添加混合すれば、通常の手法により散剤、カプセル剤、錠剤に応用される。

例えば、実施例5に示したように、本発明にも

とづいて、薬品を混合粉砕した試料について、湿式造粒を行ない、通常のロータリー打錠機にて圧縮成型したものは、単に薬品を粉砕したものより速かな溶出をもたらした。

この発明でいう $\beta-1$ 、4グルカンはパルプ、リンター、再生セニ等の植物性セルロース原料を、酸加水分解あるいはアルカリ酸化分解等の化学的分解、機械的粉砕、超音波あるいは γ 線等の高エネルギー電子線照射のいずれか、またはこれらの組合せにより処理して得られるものをさす。化学的分解は、いずれの公知の方法によつて行なつても良い。また、機械的粉砕は、乾式および湿式の別を問わず、ボールミル、ハンマーミル、チューブミル、振動ミル、および他形式粉砕あるいは摩砕機械を用いて粉砕することができる。超音波法および高エネルギー電子線照射法によるセル

実施例 1

$\beta-1$ 、4グルカンの代表例たる市販品アビセル[®]（旭化成製）を用いて、以下の様な検討を行なつた。抗生物質のクロラムフェニコール（日本薬局方規定品）100mgと、アビセル900mgをステンレス製シエーカーミル（柳本製作所製）に封入して粉砕した。粉砕条件は、内容積38ccボール数17個、ボール径11mmである。粉砕時

8

間は6時間であつた。予備実験の結果から、X線回折図が、クロラムフェニコールおよびアビセルの双方とも結晶性ピークを示さなくなるまでの時間を採つた。X線回折法の測定条件の一例を述べれば、以下の通りである。

測定条件：

Target	Cu
Filter	Ni
Voltage	30 K.V
Current	10 mA
Count Range	250 cps
Time Constant	2 sec
Scanning Speed	2°/min
Chart Speed	40 mm/min

15 装置：

X線回折装置は、理学電気製自記X線回折装置 model D-3F 型を用いた。

混合粉砕物の溶出速度測定は、内容量300ccのビーカーを用い、ビーカー中の粉末に溶媒を注ぎ、一定回転速度で攪拌棒を回転させ、一定時間毎にサンプリングを行ない、微粉化したアビセルを除くためにガラスフィルターで採取液を濾過して、溶出後の溶液を得た。定量は日立124型ダブルビームU.V.スペクトロフォトメーターを用いて、 $\lambda=278\text{ m}\mu$ の吸収で定量し、検量線法により溶出量を算出した。

測定は $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ に調整した恒温槽中で行ない、水を溶媒として250cc使用した。得られた溶出速度は10分後で50%、60分後で85%であつた。

一方、アビセルおよびクロラムフェニコールを夫々単独で粉砕し、それらを90mgと10mg採取して混合したものを、上述した様な溶出試験に付したところ、その溶出試験結果は、10分後で20%、60分後で40%であつた。

実施例 2

実施例1の方法に準じて、薬品にテオフィリンを選び、 $\beta-1$ 、4グルカン（アビセル[®]）に対し、5%、10%、100%、500%、1000%添加して6時間混合粉砕を行なつた。粉砕機に投入する試料重量は、全体で1gとした。粉砕を終了後粉末試料を0.1規定塩酸水溶液を溶出媒体とする溶出試験に付した。溶解量の測定は、U.V.スペクトロフォトメーターを使用し、 $\lambda=270\text{ m}\mu$

9

の領域で、ガラスフィルター濾液について行なつた。溶出速度の測定結果は、10分後で、夫々、72%、70%、71%、68%、65%であり、60分後では、夫々、90%、91%、91%、88%、85%であつた。

一方、対照品として、予め粉碎処理を施した β -1,4グルカンとテオフィリンを、テオフィリン濃度が5%、10%、100%、500%、1000%となる様に単純混合したものを、上の場合同様、0.1規定塩酸水溶液を溶出媒体として溶出試験を行なつたところ、混合濃度の如何によらず、10分後で20%、60分後で64%と、低い溶出速度しか示さなかつた。

本例から明らかな通り、 β -1,4グルカンと共粉碎を行なうとテオフィリン濃度のほぼ全域で、10分後で約3.5倍、60分後で約1.5倍を速やかな溶出が見られ有効さが認識できる。

実施例 3

β -1,4グルカン75部とテオフィリン25部を、大型ボールミル(内容積7ℓ)にて共粉碎した。ボールミル中への試料仕込は500gとした。X線回折図に結晶性ピークが認められなくなつた12時間目に試料を採り出し、DMV 80メツシユ乳糖を100g、コーン・スターチを25g、ステアリン酸マグネシウムを5g添加して、全体を均一混合し、ロータリー打錠機により成型を行なつた。打錠機は、菊水製作所製RTS-9型を用い、成型圧力500Kg/cm²、ディスク回転速度20rpmで行なつた。なお臼杵は、8mmφ Standard Conecaveを用い、錠剤重量は200mgに調節した。得られた錠剤の硬度は7.0Kgで、水中における崩壊時間は8分であり、重量偏差は3%と局方規程に合格した。

一方、 β -1,4グルカンとテオフィリンを夫々別個にボールミル粉碎し、テオフィリン濃度が25重量%になる様に、両者を混合したものにつき、上に述べたのと同じ配合組成で、ロータリー打錠機による圧縮成型を行なつた。得られた錠剤の硬度は7.0Kgで、水中における崩壊時間は7分であり、重量偏差は3%で局方規定に合格した。

以上得られた二種類の錠剤を、0.1規定塩酸水溶液中に投入し、実施例2の方法に準じて、溶出速度の測定を行なつた。結果は以下に示す通り、 β -1,4グルカンと共粉碎したものから成る錠

10

剤の方が速かな溶出を示し、速効性の錠剤が製造可能であることが判明した。

溶 出 速 度

5

時 間	共粉碎系錠剤	単純混合系錠剤
5 分後	50%	10%
10 分後	65%	15%
60 分後	90%	60%

10

実施例 4

筋弛緩剤であるメフェネシンの融点は約70℃と低い範囲にある。一般に薬品を機械力で粉碎すると、圧縮力、剪断力、摩擦力などにより、発熱や化学反応を伴なう場合があり、特に融点の低い物質の場合注意が必要とされている。

実施例1で使用したシエーカーミルに、メフェネシン1gを投入し、6時間粉碎処理を行なつたところ、ボールの衝撃圧縮力で試料温度が上昇した為か、ボール外表面、およびミル内壁面へのメフェネシンの固着現象が見られた。

他方、 β -1,4グルカンを10g、メフェネシンを1g混和して、共粉碎したものについては、上述したような固着現象も見られず、良好な粉碎結果を得た。

実施例 5

実施例3で得た β -1,4グルカンとテオフィリンとの共粉碎物300gに、常用乳糖を100g、コーン・スターチを25g添加混合し、結合剤として3%澱粉糊液を400g添加し、プラネタリーミキサー(品川工業所製)中で5分間混練した後、スピードミル(不二パウダル機製、FL-200型)を用いて、5mmの孔径を有するスクリーンを使用して、破碎造粒を行なつた。得られた湿顆粒を40℃の熱風乾燥機中に12時間放置し、乾燥した。この乾燥した顆粒を1.6メツシユ篩で篩過し、60メツシユ通過留分を除き、-1.6メツシユ+60メツシユ留分に対して0.5重量%のステアリン酸マグネシウムを添加混合し、実施例3の方法に準じて、ロータリー打錠機による成型を行なつた。

得られた錠剤の硬度は10Kgで、水中における

11

崩壊時間は20分であつた。重量偏差は2.5%で局方規格に合格した。

一方、 β -1,4グルカンとテオフィリンとを別別に粉碎し、テオフィリン濃度が25%となる様に混合したものを300g用意し、上と全く同様に、乳糖、コーン・スターチを添加して、湿式造粒を行ない、ステアリン酸マグネシウムを添加混合して、打錠を行なつた。得られた錠剤の物性は、硬度10Kg、崩壊度21分、重量偏差2.4%であつた。

10

12

以上の手順で得られた二種の試料を、実施例2の方法に準じて、溶出試験に付した。その結果、 β -1,4グルカンとの共粉碎試料よりなる成型品は、対照品に比して、10分後で3倍、60分後で1.5倍の速かな溶出が認められ、速効性の秀れた製剤が可能であると判断された。また、本例の結果から判断して、顆粒剤としてそのまま、湿式増粒品を利用しても、同様に、速効性の製剤が可能になると考えられる。